

رسالة محمد



دانشگاه ارومیه

دانشکده شیمی

گروه شیمی آلی

پایان نامه جهت اخذ درجه کارشناسی ارشد در گرایش شیمی آلی

عنوان:

فرمیله کردن آمین ها با اتیل فرمات در حضور کاتالیست های جدید

تنظیم و نگارش:

محمد عبدالهی

استاد راهنما:

پروفسور بهزاد زینی زاده

بهمن ۱۳۹۲

« حق چاپ و تکثیر برای دانشگاه ارومیه محفوظ است. »

تقدیم به

پدرو مادر مهربانم

که فروغ نگاهشان، گرمی کلامشان و روشنی روشنیشان سرمایه جاودانگی زندگی من بوده است. در برابر وجود پر مهرشان زانوی ادب بر

زمین می‌نم و بادی سرشار از عشق و محبت بردستانشان بوسه می‌زنم.

مشکر و قدردانی

بارالها تو راسپاس که فضلت را کران نیست و شکر ت را زبان نیست.

حمد و سپاس خدای را که توفیق تحصیل علم و دانش آموزی به بندگان خویش عطا فرمود و مرا توفیق شاگردی و بهمدی با اهل قلم و علم و معرفت ارزانی داشت. اینک که به یاری ایند منان این پایان نامه را به اتمام رسانده ام از همه عزیزانی که روشنائی بخش را هم بودند و مراد انجام این امریاری نمودند شکر و قدردانی می نمایم.

در ابتدا وظیفه خودی دانم تا ز کوشش و راهنماییهای بسیار ارزنده استاد بزرگوارم جناب آقای پرفور بنزاد زینی زاده که با صبری توصیف نپذیرنده راد کلید مراحل پژوهش و تدوین این پایان نامه یاری و ربین منت خود قرار داده اند؛ کمال شکر و قدردانی نمایم و از خداوند متعال خواستارم توفیق جبران این زحمات را برایم فرامم آورد. همچنین از جناب آقای دکتر سیمان نجفی که داوری داخلی و جناب آقای دکتر نادر نوروزی که داوری خارجی این پایان نامه را بر عهده گرفتند و با مطالعه دقیق و راهنمایی ارزنده شان به غنای هر چه بهتر و بیشتر این پایان نامه کمک نموده اند مراتب سپاس و قدردانی ام را به جامی آورم.

از زحمات بی شائبه و وصف نپذیرد و ماد مهربانم که تمامی موفقیت ها، بلکه هستی ام را برین تلاش ها و زحمات طاقت فرسایشان، هم شکر و قدردانی می نمایم. از برادر عزیزم که همواره در کنار من و یاور و پشتیبان من بود کمال شکر را دارم.

در نهایت از کلیه دوستان و عزیزانی که به نوعی در بهر رساندن این پژوهش مریاری و مساعدت نمودند کمال سپاس و قدردانی را دارم.

و به عزیزانی که دعای خیرشان بدرقه راهم بود...

فهرست مطالب

عنوان

صفحه

فصل اول: مقدمه

۱-۱ محافظت	۳
۲-۱ محافظت کاربامیتی	۳
۱-۲-۱ محافظت به صورت متیل و اتیل کاربامیت	۳
۲-۲-۱ محافظت به صورت BOC (t-Butyl Carbamate)	۴
۳-۲-۱ محافظت به صورت Fmoc-NR ₂ (Fluorenylmethyl Carbamate)	۵
۴-۲-۱ محافظت به صورت بنزیل کاربامیت	۶
۳-۱ محافظت آمیدی	۶
۱-۳-۱ محافظت بنزآمیدی	۶
۲-۳-۱ N-Phthalimide محافظت به صورت	۷
۳-۳-۱ محافظت به صورت استامید	۸
۴-۳-۱ محافظت به صورت فرمامید	۹
۱-۴-۳-۱ ساختار و روشهای کلی ترکیبات فرمیل دار	۹
۲-۴-۳-۱ مطالعه و بررسی کارهای انجام شده در این زمینه	۱۰
۴-۱ کاتالیست ها	۱۳
۱-۴-۱ چارکول سولفوریک اسید	۱۴
۲-۴-۱ اسید سولفوریک نشانده شده بر روی Montmorillonite K10 (MMT)	۱۶
۳-۴-۱ سدیم هیدروژن سولفات نشانده شده بر روی چارکول	۱۸
۴-۴-۱ نیترات آهن (III) نه آبه Fe(NO ₃) ₃ ·9H ₂ O	۱۹
۵-۴-۱ نیترات مس (II) سه آبه Cu(NO ₃) ₂ ·3H ₂ O	۲۰
۶-۴-۱ نیترات کرم (III) نه آبه Cr(NO ₃) ₃ ·9H ₂ O	۲۱
۵-۱ هدف از کار پژوهشی حاضر	۲۲

فصل دوم: روش تجربی

۲-۱	مواد و تجهیزات	۲۴
۲-۲	دستورالعمل کلی برای تهیه اسید سولفوریک نشانده شده روی ذغال فعال (C/H ₂ SO ₄)	۲۴
۲-۳	دستورالعمل کلی تبدیل آمین ها به فرماید های متناظر با اتیل فرمات در حضور اسید سولفوریک نشانده شده روی ذغال فعال (C/H ₂ SO ₄)	۲۴
۲-۴	دستورالعمل کلی برای تهیه سدیم هیدروژن سولفات نشانده شده روی ذغال فعال (C/NaHSO ₄)	۲۴
۲-۵	دستورالعمل کلی تبدیل آمین ها به فرماید های متناظر با اتیل فرمات در حضور سدیم هیدروژن سولفات نشانده شده روی ذغال فعال (C/NaHSO ₄)	۲۵
۲-۶	دستورالعمل کلی برای تهیه اسید سولفوریک نشانده شده بر روی Montmorillonite k10 (MMT)	
۲-۷	دستورالعمل کلی تبدیل آمین ها به فرماید های متناظر با اتیل فرمات در حضور اسید سولفوریک نشانده شده بر روی (MMT/H ₂ SO ₄)	۲۵
۲-۸	دستورالعمل کلی تبدیل آمین ها به فرماید های متناظر با اتیل فرمات در حضور Fe(NO ₃) ₃ ·9H ₂ O	۲۶
۲-۹	دستورالعمل کلی تبدیل آمین ها به فرماید های متناظر با اتیل فرمات در حضور Cu(NO ₃) ₂ ·3H ₂ O	۲۶
۲-۱۰	دستورالعمل کلی تبدیل آمین ها به فرماید های متناظر با اتیل فرمات در حضور Cr(NO ₃) ₃ ·9H ₂ O	۲۶
فصل سوم: بحث و نتیجه گیری		
۳-۱	تبدیل آمین ها به فرماید های متناظر در حضور اسید سولفوریک نشانده شده روی ذغال فعال	۲۸
۳-۲	تبدیل آمین ها به فرماید های متناظر در حضور اسید سولفوریک نشانده شده روی Montmorillonite K10	۳۱
۳-۳	تبدیل آمین ها به فرماید های متناظر در حضور سدیم هیدروژن سولفات نشانده شده روی ذغال فعال	۳۵
۳-۴	تبدیل آمین ها به فرماید های متناظر در حضور Fe(NO ₃) ₃ ·9H ₂ O	۳۷
۳-۵	تبدیل آمین ها به فرماید های متناظر در حضور Cu(NO ₃) ₂ ·3H ₂ O	۴۰
۳-۶	تبدیل آمین ها به فرماید های متناظر در حضور Cr(NO ₃) ₃ ·9H ₂ O	۴۲
۳-۷	نتیجه گیری	۴۴
فصل چهارم: تفسیر طیف		
۴۵		
۵۶	فهرست منابع	

چکیده

حفاظت از گروههای عاملی از مراحل اجتناب ناپذیر در سنتز آلی است، در این بین محافظت از گروههای آمینی بسیار حائز اهمیت است. روشهای متعددی از قبیل فرمیله کردن، استیله کردن، محافظت بصورت BOC و موارد زیاد دیگری جهت محافظت از گروههای آمینی تاکنون گزارش شده است. از طرف دیگر توسعه و کاربرد کاتالیست ها و حلالهای دوستدار محیط زیست و مزایای واکنشهای بدون حلال همچون سرعت بالای واکنش، خالص سازی آسان، کاهش آلودگی، راندمان بالای محصولات و هزینه پایین از مباحث مهم و قابل توجه در شیمی آلی می باشد. فرمیله کردن آمین ها توسط اتیل فرمات با روشهای جدید و بهبود یافته ای جهت سنتز آمیدها از آمین ها با سیستم های زیر در این رساله معرفی شده اند.

- سیستم Amines/Ethyl formate/H₂SO₄ Supported On Charcoal در شرایط بدون حلال و رفلاکس.
- سیستم Amines/Ethyl formate/NaHSO₄·H₂O Supported On Charcoal در شرایط بدون حلال و رفلاکس.
- سیستم Amines/Ethyl formate/H₂SO₄ Supported on Montmorillonite k10 در شرایط بدون حلال و رفلاکس.
- سیستم Amines/Ethyl formate/Fe(NO₃)₃·9 H₂O در شرایط بدون حلال و رفلاکس.
- سیستم Amines/Ethyl formate/Cu(NO₃)₂·3H₂O در شرایط بدون حلال و رفلاکس.
- سیستم Amines/Ethyl formate/Cr(NO₃)₃·9H₂O در شرایط بدون حلال و رفلاکس.

فصل اول

مقدمه

۱-۱ محافظت

زمانی که لازم است یک واکنش شیمیایی به صورت گزینشی بر روی یک سایت فعال در یک ترکیب دارای چند گروه عاملی انجام شود، سایت های فعال دیگر باید به صورت موقت محافظت شوند. گروههای محافظت کننده زیادی تاکنون برای این منظور توسعه یافته اند.

یک گروه محافظت کننده باید دارای ویژگی های زیر باشد.

- به صورت گزینشی با بازده بالا گروه مورد نظر را محافظت کند.
- مشتقاتی را تولید کند که در شرایط واکنش پایدار باشند و بتوان به آسانی آنها را از محصولات جانبی جدا کرد.
- به صورت گزینشی با بازده بالا توسط مواد غیر سمی جدا شده و در ضمن محافظت زدایی، نباید به قسمت های دیگر مولکول آسیبی برسد.
- ضمن حفاظت گروه عاملی امکان خالص سازی را نیز فراهم سازد.

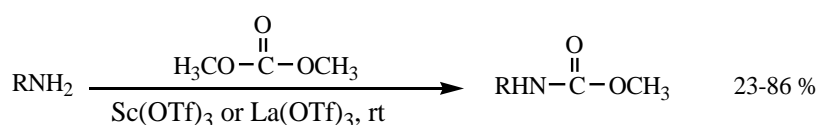
هیچ گروه محافظت کننده ای بهترین گروه محافظت کننده و دارای تمام ویژگی های فوق نیست. اما با توجه به میزان برتری های یک روش نسبت به نقایص آن می توان یک روش را سودمند یا ناکارآمد ذکر کرد.

۲-۱ محافظت کاربامیتی

کاربامیتها می توانند به عنوان گروه محافظت کننده آمین ها مورد استفاده قرار گیرند، این ترکیبات کاربرد وسیعی در سنتز ترکیبات آلی دارند و کاهش راسمیزاسیون پایین در سنتز پپتیدها توسط این ترکیبات انجام می گیرد.

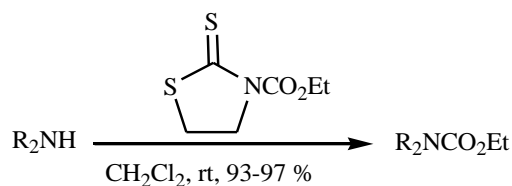
۱-۲-۱ محافظت به صورت متیل و اتیل کاربامیت

جهت محافظت از آمین های نوع اول به صورت متیل کاربامیت، آمین مورد نظر، با استیک انیدرید در دمای اتاق و در حضور کاتالیست $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ یا $\text{La}(\text{OTf})_3$ وارد واکنش می شود (واکنش ۱-۱). $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ و $\text{La}(\text{OTf})_3$ می توانند به صورت اسید لوویس با گروه کربونیل استیک انیدرید پیوند برقرار کرده و واکنش را کاتالیز کنند [۱,۲].



(واکنش ۱-۱)

محافظت از گروه‌های آمینی به صورت اتیل کاربامیت بدون حضور کاتالیست توسط 2-Thioxo-thiazolidine-3-carboxylic acid ethyl ester در دمای اتاق، با بازده بالا انجام می‌گیرد (واکنش ۲-۱) [۳].

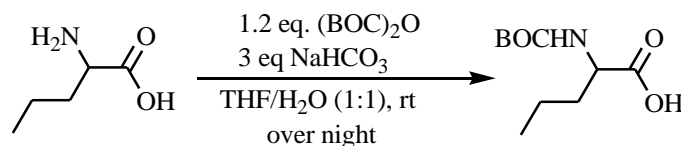


(واکنش ۲-۱)

۲-۲-۱ محافظت به صورت (t-Butyl Carbamate) BOC

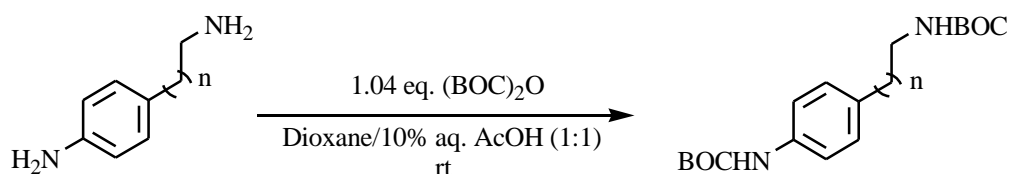
گروه BOC به صورت گسترده در سنتز هتروسیکلها و پپتیدها جهت محافظت از گروه‌های آمینی مورد استفاده قرار می‌گیرد. این گروه عاملی تحت شرایط بازی به راحتی هیدرولیز نمی‌گردد. همچنین در برابر اکثر ترکیبات نوکلئوفیلی خنثی است و عموماً تمایلی به شرکت در واکنش از خود نشان نمی‌دهد. جداسازی این گروه معمولاً توسط اسید قوی انجام می‌گیرد. در مورد آمین‌های ساده، مخلوط $(\text{BOC})_2\text{O}$ و آمین مورد نظر در حلال THF و دمای ۴۰ درجه سانتیگراد جهت بیرون راندن CO_2 حرارت داده می‌شود. که اغلب این روش ساده ترین روش جهت تولید مشتقات BOC است.

در اثر واکنش ۲- آمینو پنتانویک اسید با $(\text{BOC})_2\text{O}$ ، آمین موجود در ساختار آمینو اسید به صورت N-BOC، محافظت می‌شود. واکنش در دمای اتاق و در حضور حلال THF/H₂O (1:1) انجام می‌شود (واکنش ۳-۱) [۴].



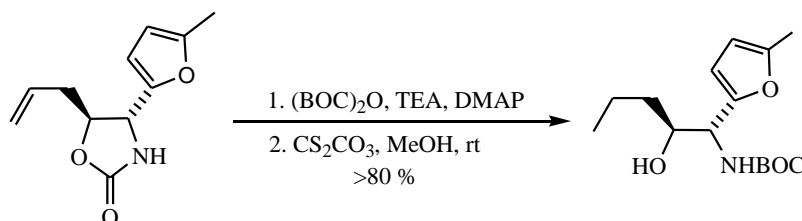
(واکنش ۳-۱)

یک روش ساده و کارآمد با بازده بالا، جهت محافظت از آمین‌های آروماتیک به صورت مشتقات Mono-N-BOC در واکنش ۴-۱ قابل مشاهده است. آمین‌های آلیفاتیک و گروه‌های عاملی دیگر در این واکنش شرکت نمی‌کنند [۵].



(واکنش ۴-۱)

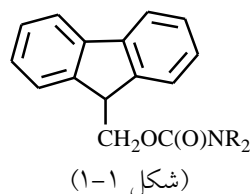
در اثر برهمکنش $(\text{BOC})_2\text{O}$ با اورتان ها و اکسازولیدینون ها، گروه کربونیل اورتان هیدرولیز شده و گروه آمین به مشتقی از BOC تبدیل می شود. واکنش در دمای اتاق و با راندمان بالا انجام می شود (واکنش ۵-۱) [۶].



(واکنش ۵-۱)

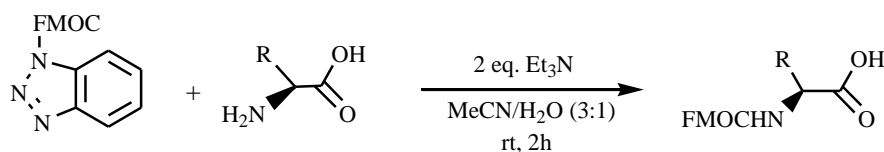
۱-۳-۲-۱-۱ محافظت به صورت (Fluorenylmethyl Carbamate) FMOC-NR₂

ترکیب FMOC (شکل ۱-۱)، جهت محافظت از گروههای آمینی به کار برده می شود. این ترکیب در شرایط اسیدی بسیار پایدار می باشد. زمانی که گروههای محافظت کننده دیگری علاوه بر FMOC، مانند BOC و بنزیلی در ساختار ماده مورد نظر وجود داشته باشند به راحتی از روی ساختار مولکولی ماده می توانند جدا شده و گروه FMOC بدون تغییر در ساختار مولکولی باقی می ماند.



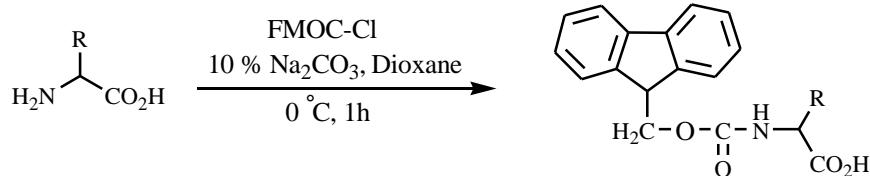
(شکل ۱-۱)

FMOC-Benzotriazole در اثر واکنش با اسید آمینه های محافظت نشده مانند سرین و گلوتامیک اسید و در حضور تری اتیل آمین، مشتقات N-FMOC متناظر را با راندمان بالا در دمای اتاق تولید می کند (واکنش ۶-۱) [۷].



(واکنش ۶-۱)

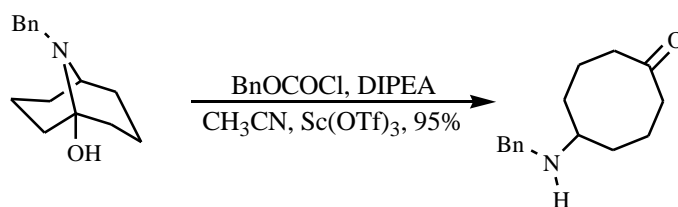
FMOC-Cl به صورت تجاری در دسترس بوده و از واکنش فسژن با 9-Fluorenylmethanol بدست می آید. ترکیب مذکور در شرایط دمایی پایین و بدون آب برای مدت زمان طولانی قابل نگهداری است. آسیله کردن آمینو اسیدها با FMOC-Cl تحت شرایط شاتن-بومن در دمای صفر درجه سانتیگراد انجام می شود (واکنش ۷-۱) [۸].



(واکنش ۷-۱)

۴-۲-۱ محافظت به صورت بنزیل کاربامیت

بنزیل کاربامیت یکی از رایجترین گروههای محافظت کننده، جهت محافظت از گروههای آمینی است. این ترکیب به خاطر اینکه به راحتی هیدرولیز می شود به صورت گسترده استفاده می شود (واکنش ۸-۱) [۹].



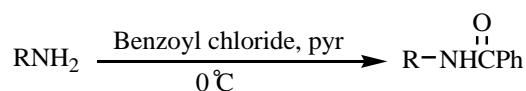
(واکنش ۸-۱)

۳-۱ محافظت آمیدی

محافظت به صورت آمیدی یکی دیگر از روشهای محافظت گروههای آمینی است که عموماً توسط آسید کلرید یا استیک انیدرید تهیه می شود. آمیدها در مقابل هیدرولیز اسیدی و بازی پایدار هستند. واکنشگرهای زیادی جهت تشکیل فرم آمید وجود دارند که به علت وجود یک سری معایب از قبیل وجود گروههای عاملی دیگر در ساختار آنها، در دسترس نبودن از نظر تجاری، جداسازی سخت و... چندان مورد استفاده قرار نمی گیرند. پایداری در برابر هیدرولیز در آمیدهای ساده از گروه فرمیل به استیل و در نهایت به بنزوئیل افزایش می یابد.

۱-۳-۱ محافظت بنزآمیدی

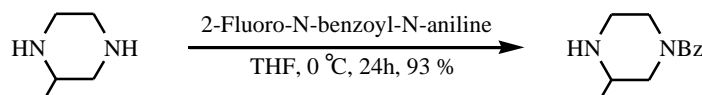
بنزوئیل کلراید در اثر واکنش با آمین در دمای صفر درجه سانتیگراد و در حضور پیریدین به عنوان باز، مشتقات بنزآمید متناظر را با بازده بالا تولید می کند (واکنش ۹-۱) [۱۰].



(واکنش ۹-۱)

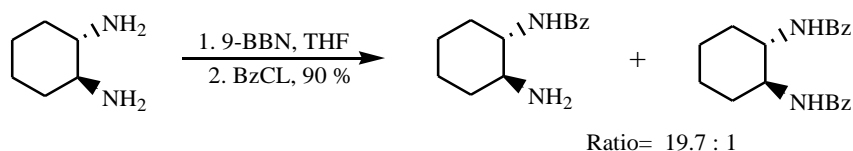
2-Fluoro-N-benzoyl-N-aniline در اثر واکنش با آمین ها، مشتقات آمیدی متناظر را تولید می کند. واکنش در دمای صفر درجه سانتیگراد و در حلال THF انجام می گیرد (واکنش ۱-۱۰) [۱۱]. ترکیب 2-Chloro-N,N-dibenzoylaniline هم می تواند برای این منظور

مورد استفاده قرار گیرد.



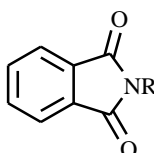
(واکنش ۱-۱۰)

واکنشهای دیگری نیز جهت محافظت یگانه آمین ها گزارش شده است. در یکی از این واکنشها از 9-BBN برای بنزوئیل دار کردن آمین ها استفاده شده است (واکنش ۱-۱۱) [۱۲].



(واکنش ۱-۱۱)

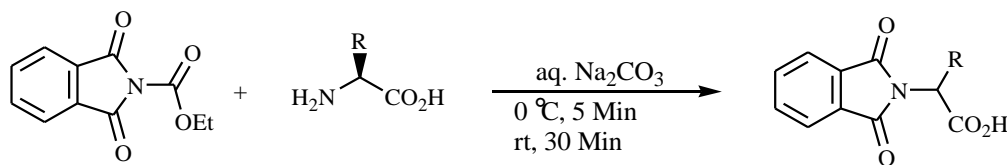
۲-۳-۱ محافظت به صورت N-Phthalimide



(شکل ۲-۱)

گروه فتالیمید (شکل ۲-۱)، اغلب جهت BisProtection آمین های نوع اول مورد استفاده قرار می گیرد. این ترکیب در حضور گونه های نوکلئوفیل بسیار حساس بوده و در شرایط بازی ملایم دچار باز شدن حلقه می شود. البته در حلالهای الکلی بدون آب و در حضور اسید این حلقه می تواند دوباره بسته شود. گروه فتالیمید به صورت فوتوشیمیایی فعال بوده و ممکن است باعث ناسازگاری این گروه با بعضی از گروههای محافظت کننده که بصورت فوتوشیمیایی جدا می شوند، شود. گروه فتالیمید همچنین جهت محافظت از آدنین، سیتوزین و گوانین در سنتز الیگو نوکلوتیدها استفاده شده است، این ترکیب عموماً در برابر هیدروژناسیون مقاوم می باشد، اگرچه کاهش آن به لاکتام توسط هیدروژناسیون Pd-C در استیک اسید گزارش شده است.

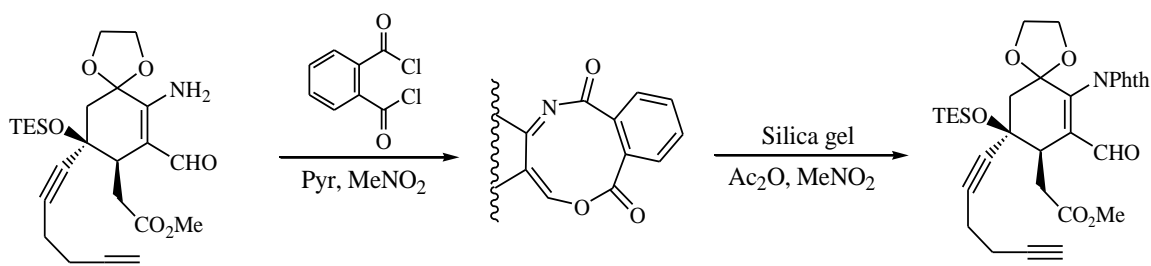
جهت محافظت آمین ها در آمینو اسیدها به صورت Phth-amino acid تحت شرایط ملایم و بدون راسمیزه شدن، ترکیب N-(ethoxycarbonyl)phthalamide مورد استفاده قرار می گیرد (واکنش ۱-۱۲) [۱۳].



(واکنش ۱-۱۲)

Phtholyl chloride ترکیب دیگری است که در حضور پیریدین می تواند از گروههای آمینی به صورت N-Phth محافظت

نماید (واکنش ۱-۱۳) [۱۴].

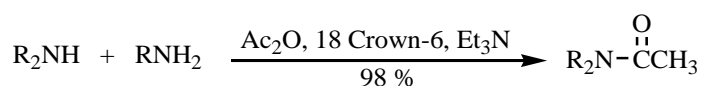


(واکنش ۱-۱۳)

۳-۳-۱ محافظت به صورت استامید

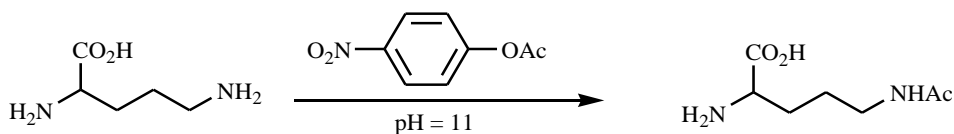
ساده ترین روش جهت تولید مشتقات استامید، واکنش یک آمین با استیک انیدرید یا استیل کلراید است. این واکنش می تواند در حضور یا عدم حضور باز انجام پذیرد. گونه های معرفی شده (استیک انیدرید، استیل کلراید) به علت واکنش پذیری بالا به حد کافی نمی توانند گزینشی عمل کنند. البته راههایی نیز جهت گزینشی تر عمل کردن این واکنش ها صورت گرفته که در زیر به آن اشاره شده است.

حضور کراون اتر باعث تشکیل کمپلکس با آمین نوع اول شده و در ادامه آمین نوع دوم به راحتی می تواند توسط استیک انیدرید به مشتق استامید متناظر تبدیل شود (واکنش ۱-۱۴) [۱۴].



(واکنش ۱-۱۴)

نمونه دیگر از تشکیل مشتق استامید به صورت گزینشی، انجام واکنش در شرایط بازی با pH=11 می باشد (واکنش ۱-۱۵) [۱۴].



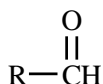
(واکنش ۱-۱۵)

عموماً استامیدها همانند اکثر آلکیل و آریل آمیدها در برابر هیدرولیز مقاومند و در شرایط سخت هیدرولیز می شوند.

۱-۳-۴ محافظت به صورت فرامید

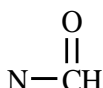
۱-۳-۴-۱ ساختار و روشهای کلی ترکیبات فرمیل دار

قطبش پذیری گروه فرمیل (شکل ۳-۱)، مربوط به اتم اکسیژن و کربن گروه کربونیل موجود در این ترکیب ها است [۱۶].



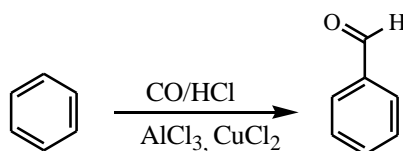
(شکل ۳-۱)

میزان قطبش پذیری پیوند دوگانه کربن-اکسیژن با اضافه شدن یک هترو اتم دارای زوج الکترون غیر پیوندی مانند نیتروژن به گروه فرمیل تا حدی کاهش می یابد و آنرا نرم تر می کند (شکل ۴-۱) [۱۶].



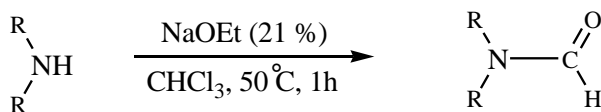
(شکل ۴-۱)

فرمیل کردن ترکیبات عموماً با دو روش مستقیم و غیرمستقیم انجام می گیرد. در روش مستقیم گروه فرمیل بدون هیچ گونه تبدیلی جانشین می شود. در این روش واکنشگرها، گروه فرمیل را مستقیماً بر روی مولکول می نشانند، مانند سنتز گاترمن کخ (واکنش ۱۶-۱) [۱۷].



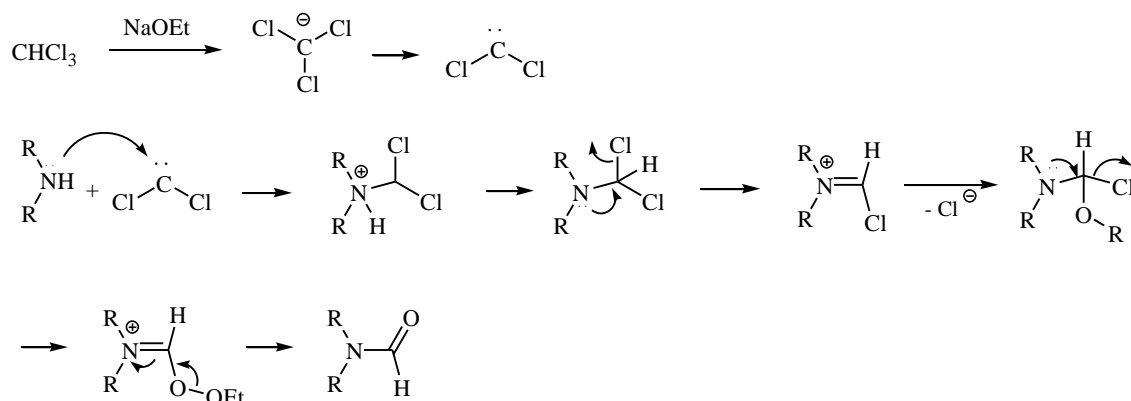
(واکنش ۱۶-۱)

در روش غیر مستقیم، در ابتدا گروه فرمیل در ترکیب وجود ندارد، ولی توانایی تبدیل به گروه فرمیل را دارا است. در آغاز واکنش یک استخلاف بر روی ترکیب مورد نظر بوجود می آید که سپس از طریق تبدیل درونی، گروه عاملی بوجود آمده به گروه فرمیل تبدیل می شود. واکنش رایمر تیمن مثالی برای این روش است که در زیر آمده است (واکنش ۱۷-۱) [۱۸].



(واکنش ۱۷-۱)

مکانیسم انجام این واکنش در شمای ۱-۱ آمده است.



(شمای ۱-۱)

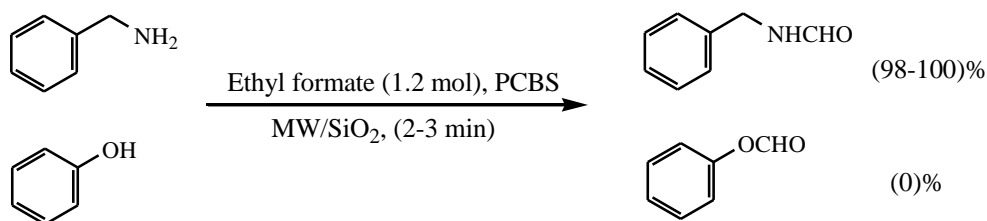
فرمیله کردن آمین ها یکی از مهمترین واکنش ها در سنتز ترکیبات آلی است، فرمامیدها کاربرد وسیعی به عنوان حد واسط در تولید داروها، مانند فلوروکینولینها [۱۹]، آریل ایمیدازولها [۲۰]، ۱،۲-دی هیدروکینولینها [۲۱]، اکسازولیدینونها [۲۲] و ترکیبات شیمی درمانی [۲۳] دارند. این ترکیبات همچنین در فرمیلاسیون ویلسمایر [۲۴] مورد استفاده قرار می گیرند. از فرمامیدها جهت کاتالیز کردن یک سری تبدیلات آلی مانند آلیلاسیون [۲۵] و هیدروسیلیلاسیون [۲۶] ترکیبات کربونیل دار استفاده می شود. جهت محافظت از آمین ها در سنتز پپتیدها [۲۷] گروه فرمیل به صورت گسترده مورد استفاده قرار می گیرد.

برای فرمیله کردن آمین ها از کاتالیزورهای متعددی استفاده شده است که در این مورد می توان به ترکیبات $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ و $\text{Sc}(\text{NTf}_2)_3$ [۲۸]، $\text{TiCl}(\text{OTf})_3$ [۲۹]، TMSOTf و TMSCl [۳۰]، $\text{La}(\text{O}i\text{-Pr})_3$ [۳۱]، CoCl_2 [۳۲]، $\text{Sn}(\text{OTf})_3$ [۳۳]، $\text{AlPW}_{12}\text{O}_{40}$ [۳۴]، $\text{TiCl}_4/\text{AgClO}_4$ [۳۵] اشاره کرد.

علاوه بر کاتالیست های مختلف، گروههای فرمیله کننده زیادی جهت فرمیلاسیون آمین ها نیز گزارش شده اند که از بین آنها می توان به Chloral [۳۶]، Formic acid-DCC [۳۷]، Formic acid-EDCL [۳۸]، فرمیک اسید در تولوئن [۳۹]، آمونیوم فرمات [۴۰]، CDMT [۴۱]، KF-alumina و اتیل فرمات اشاره کرد. در بین عوامل فرمیله کننده فوق، اتیل فرمات بیشترین کاربرد را دارد. اتیل فرمات برای محافظت الکلها، آمین ها و فنول ها استفاده می شود. شرایط ملایم واکنش، جداسازی آسان محصول از مخلوط واکنش، دسترسی آسان به این ترکیب و قیمت پایین آن همگی از عواملی هستند که کاربرد گسترده آنرا توجیه می کنند.

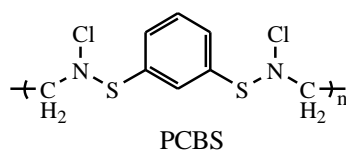
۱-۳-۲-۴ مطالعه و بررسی کارهای انجام شده در این زمینه

فرمیلاسیون آمین ها در حضور کاتالیست $\text{Poly}(\text{N,N}'\text{-dichloro-N-ethylbenzene-1,3-disulfonamide})$, (PCBS) تحت تابش میکروویو با عامل فرمیله کننده اتیل فرمات در سال ۲۰۰۹ انجام شده که واکنش به صورت انتخابی عمل نموده و بازده بدست آمده بالا می باشد (شمای ۱-۲) [۴۲].



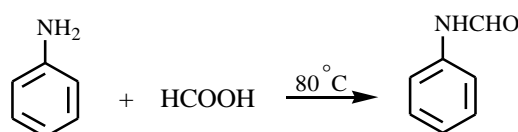
(شمای ۱-۲)

PCBS (شکل ۱-۵)، دارای اتم کلر متصل به نیتروژن است که ممکن است به صورت Cl^{\oplus} آزاد گردد. این کاتیون می تواند به عنوان اسید لوویس عمل نموده و اتیل فرمات را فعال کند.



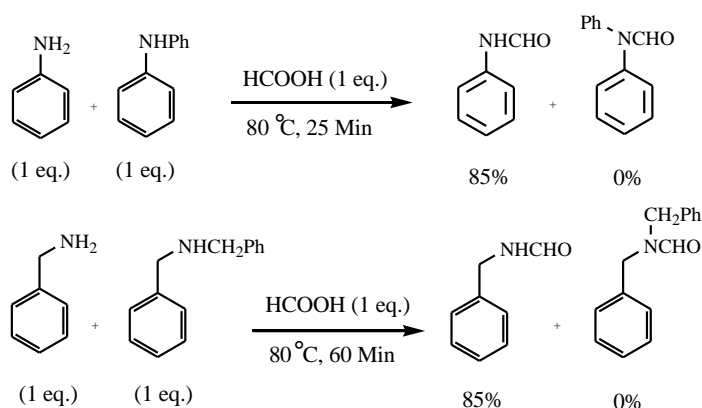
(شکل ۱-۵)

در فرمیله کردن آمینها بدون حضور کاتالیست و حلال از اسید فرمیک به عنوان عامل فرمیله کننده استفاده می شود. در هیچ یک از مراحل واکنش، حلالی اعم از آلی و آبی به جز در مراحل جداسازی استفاده نمی شود. میزان بازده محصولات نسبتاً خوب است و واکنش به صورت انتخابی عمل می کند (واکنش ۱-۱۸) [۴۳].



(واکنش ۱-۱۸)

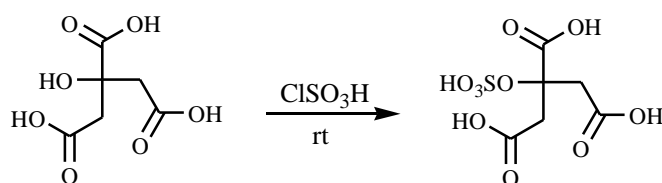
فرمیله کردن با این روش آمین های نوع دوم را فرمیله نمی کند. همانطور که در شمای ۱-۳ مشخص است فقط آمین های نوع اول فرمیله می شوند.



(شمای ۱-۳)

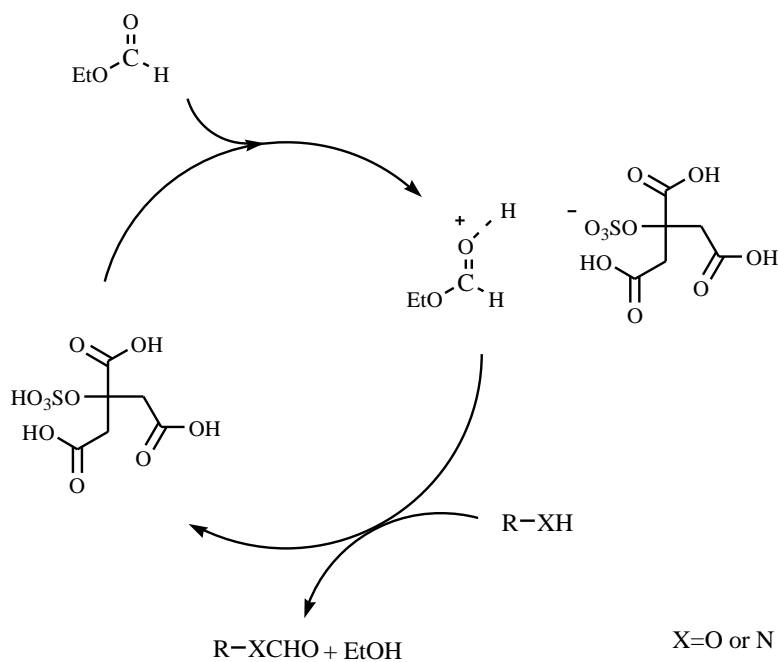
فرمیله کردن آمین ها توسط ترکیب 2-(Sulfoxy)propane-1,2,3-tricarboxylic acid نشانده شده بر روی سیلیکاژل به عنوان کاتالیست و عامل فرمیله کننده اتیل فرمات در سال ۲۰۱۲ گزارش شده است [۴۴].

این کاتالیست در اثر واکنش 2-(Hydroxy)propane-1,2,3-tricarboxylic acid با کلرو سولفونیک اسید در دمای اتاق تهیه می شود (واکنش ۱-۱۹).



(واکنش ۱-۱۹)

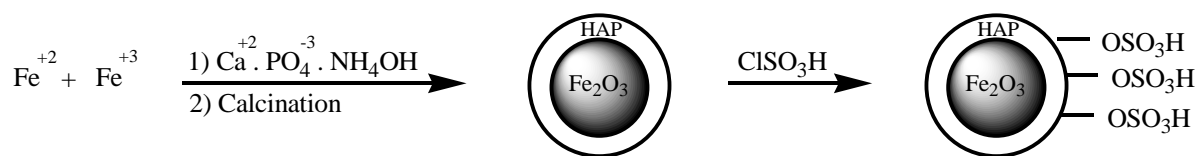
فرمیلاسیون آمین ها توسط 2-(Sulfoxy)propane-1,2,3-tricarboxylic acid نشانده شده بر روی سیلیکاژل در شرایط بدون حلال و به صورت هتروژن طبق شمای ۱-۴ پیش می رود.



(شمای ۱-۴)

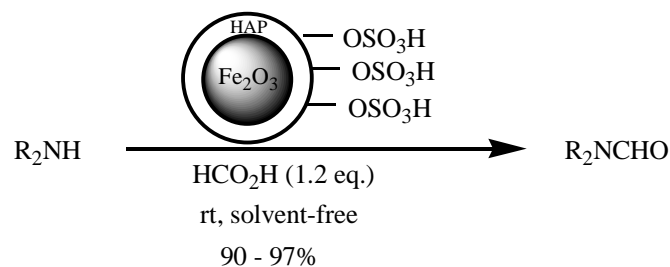
سولفونیک اسید نشانده شده روی هیدروکسی آپتیت که به صورت پوششی، بر روی $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ قرار گرفته است می تواند به صورت اسید برونستد واکنش فرمیلاسیون آمین ها را با عامل فرمیله کننده اسید فرمیک کاتالیز کند [۴۵].

نحوه تولید این کاتالیزور که ساختار آن به صورت نانو کریستال می باشد در شمای ۱-۵ نشان داده شده است.



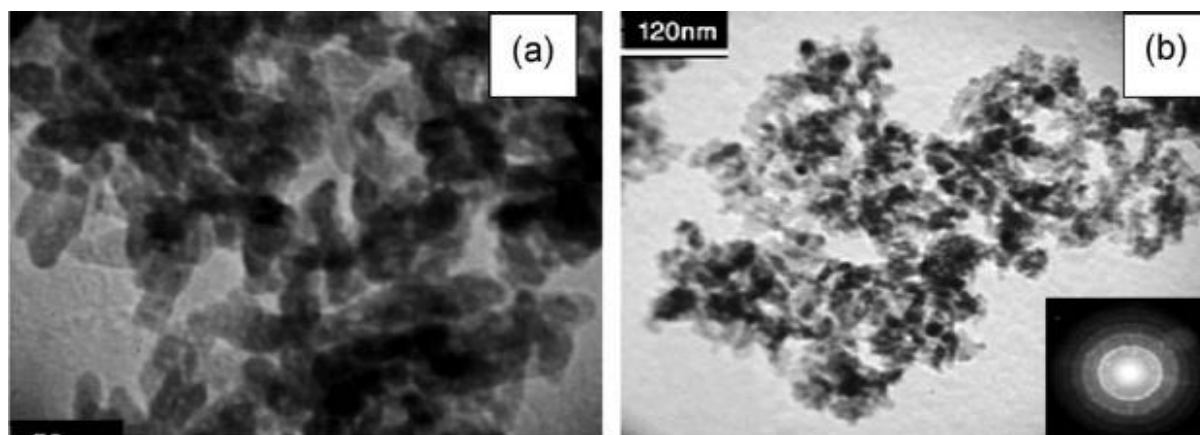
(شمای ۵-۱)

این کاتالیست واکنش فرمیله کردن آمین ها را در شرایط بدون حلال و با بازده بالا انجام می دهد. هیدروژن های اسیدی متصل به کاتالیست در هنگام انجام واکنش، گروه کربونیل اسید فرمیک را فعال کرده و باعث می شود حمله آمین راحتتر انجام گیرد (واکنش ۱-۲۰). از ویژگی های این کاتالیست می توان به ارزان بودن، قابل استفاده مجدد، تولید محصول خالص و زمان پایین واکنش اشاره کرد.



(واکنش ۱-۲۰)

تصاویر a و b نشان داده شده در شکل ۱-۶ تصاویر TEM این کاتالیست را نشان می دهند.



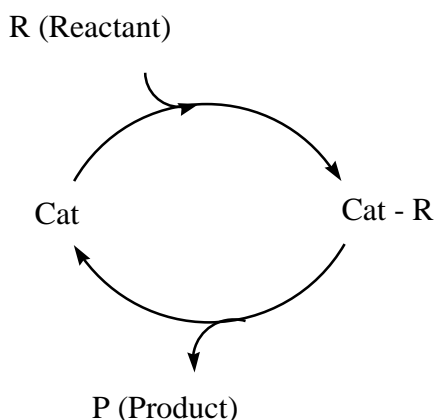
(شکل ۱-۶)

۱-۴ کاتالیست ها

کاتالیزور کلید واکنش های شیمیایی است. اکثر واکنش های شامل سنتز ترکیبات آلی و تقریباً تمام واکنش های بیولوژیکی به کاتالیست نیاز دارند. علاوه بر این کاتالیزورها مهمترین تکنولوژی در حفاظت از محیط زیست هستند که در این مورد می توان به

تبدیل کننده کاتالیزوری در اتوموبیل ها اشاره کرد. واکنش های کاتالیزوری همیشه در طول زمان بوده و اختصاص به زمان خاصی ندارند. توسعه علمی سیستماتیک آنها حدوداً ۲۰۰ سال است که آغاز شده است.

واژه **Catalysis** در سال ۱۸۳۶ توسط برزیلیوس بیان شد. او باور داشت که کاتالیزورها دارای قدرت خاصی هستند که می توانند روی واکنش های شیمیایی تاثیر بگذارند. یک کاتالیزور قادر است سرعت یک واکنش را بدون جابجایی در تعادل افزایش دهد. این تعریف استوالد از کاتالیزور بود که در سال ۱۸۹۵ ارائه شد و اکنون هم مورد استفاده قرار می گیرد. او همچنین بیان می کرد که کاتالیزورها در طول واکنش بدون تغییر باقی می مانند. اکنون معلوم شده که کاتالیزورها با واکنشگرها پیوند شیمیایی برقرار می کنند. بنابراین، این پروسه دارای سیکل شمای ۱-۶ می باشد.



(شمای ۱-۶)

انتخاب یک کاتالیزور برای یک واکنش شیمیایی به مواردی از قبیل در دسترس بودن، ارزان بودن، سمی نبودن، پایداری بالا، گزینه‌ی عمل کردن، زمان و راندمان واکنش بستگی دارد. پیش تر به معرفی برخی کاتالیزورهای ارائه شده برای فرمیلاسیون آمین ها پرداختیم. در ادامه به معرفی کاتالیزورهای مورد استفاده در این رساله می پردازیم.

۱-۴-۱ چارکول سولفوریک اسید

ذغال فعال یا چارکول شکلی از کربن است که به علت ریز بودن ذرات آن مساحت سطح بالایی دارد. ذغال فعال را از منابع ذغال سنگ، چوب، نفت و ترکیبات آلی تهیه می کنند. وجود خلل و فرج (منفذ) بالا در ذغال فعال باعث شده این ماده مساحت سطح بسیار بالایی داشته باشد. منفذها در اندازه های میکرو، مزو و ماکرو هستند که کربن اکتیو دارای حفره هایی در هر سه این اندازه ها می باشد.